

Udział metaloproteiny-8 oraz ścieżki TGF- β /Smad w fotostarzeniu skóry

The role of metalloproteinase-8 and TGF- β /Smad pathway in skin photoageing

Michał Rogowski-Tylman¹, Joanna Narbutt¹, Anna Woźniacka¹, Aleksandra Lesiak¹

¹Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Praca finansowana z projektu NCN 2012/05/B/NZ5/01885 oraz funduszu prac statutowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi 503/1-152-01/503-01.

STRESZCZENIE

Wstęp: Proces starzenia się polega na występowaniu sekwencyjnych zjawisk, prowadzących w czasie do stopniowych zmian w strukturze i funkcji wszystkich tkanek i narządów.

Materiał i metody: Celem pracy było określenie ekspresji TGF- β , białka Smad oraz metaloproteiny-8 w skórze osób młodych po 7-dniowej ostrej ekspozycji słonecznej (grupa 1), u osób starszych > 60 roku życia w skórze nieekspozowanej (grupa 2) oraz w grupie kontrolnej (grupa 3).

Wyniki: Średnie nasilenie ekspresji TGF- β w grupie 1 było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej. Nasilenie ekspresji tego białka w grupie 2 było statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej. Odsetek komórek Smad2(+) w grupie 1 był statystycznie mniejszy niż w grupie kontrolnej. W grupie 2 odsetek komórek Smad2(+) był istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie kontrolnej. Nasilenie ekspresji MMP-8 w grupie 1 było istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej. W grupie drugiej ekspresja MMP-8 była istotnie statystycznie większa niż w grupie kontrolnej. Wykazano statystyczną różnicę między ekspresją MMP pomiędzy grupą 1 i 2.

Wnioski: W uzyskanych wynikach potwierdzono dysregulację ścieżki TGF- β /Smad pod wpływem krótkiej, a także długotrwałej ekspozycji na promieniowanie. Stwierdzono udział promieniowania UV w indukcji ekspresji metaloproteiny-8.

Forum Derm. 2016; 2: 3, 114–119

Słowa kluczowe: fotostarzenie, metaloproteiny, promieniowanie ultrafioletowe

ABSTRACT

Introduction: Skin aging is a complex process composed of sequential phenomena which leads to structural and functional changes. There are many pathways leading to photoageing, but mechanisms are not well elucidated. Matrix metalloproteinases are family of proteases known to degrade collagen. Aged skin is accompanied by higher metalloproteinase production, leading to degradation of extra cellular matrix. Another pathway of ageing is complex TGF- β /Smad. Transforming growth factor- β is the primary regulator of collagen synthesis in skin. It has been reported that UV irradiation impairs TGF- β /Smad signaling through downregulating the transcription.

Material and methods: The aim of the study was to assess expression of MMP-8, TGF- β and Smad in 3 groups. Group 1 – 15 volunteers after one week sun bathing, group 2 – 15 volunteers with photo damaged skin and group 3 – control group volunteers from group 1 before holidays.

Results: Immunoexpression of MMP-8 was significantly higher in group 1 and group 2 comparing to control group. Immunoexpression of TGF- β and Smad was significantly lower in group 1 and 2 comparing to control group.

Conclusions: Obtained results confirmed dysregulation of TGF- β /Smad pathway under the influence of short and long term exposure to UV radiation. The role of uv radiation in induction of the expression of metalloproteinase-8 was confirmed.

Forum Derm. 2016; 2: 3, 114–119

Key words: photoageing, metalloproteinases, ultraviolet radiation

WSTĘP

Proces starzenia się polega na występowaniu sekwencyjnych zjawisk, prowadzących w czasie do stopniowych zmian w strukturze i funkcji wszystkich tkanek i narządów. W wyniku tych procesów organizm traci zdolność do mechanizmów adaptacyjnych i obronnych, przez co staje się bar-

dziej podatny na rozwój procesów patologicznych, w tym nowotworów skóry [1, 2]. Enzymami proteolitycznymi, które mają zdolność degradacji kolagenu, włókien elastycznych oraz innych białek znajdujących się w obrębie tkanki łącznej, są metaloproteiny (*matrix metalloproteinases*, MMP). Ich aktywność biologiczna modulowana jest głównie przez

Adres do korespondencji:

dr n. med. Michał Rogowski-Tylman, Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, pl. J. Hallera 1, 90–647 Łódź

ich tkankowe inhibitory (*tissue inhibitor of matrix metalloproteinases*, TIMP) [3]. Indukcja ekspresji metaloproteinaz pod wpływem UVR jest jednym z kluczowych zjawisk patogenetycznych w rozwoju fotostarzenia, a w konsekwencji powstawania nowotworów skóry poprzez zwiększenie ich inwazyjności i zdolności do tworzenia przerzutów odległych [4]. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że ekspozycja skóry na promieniowanie ultrafioletowe indukuje ekspresję trzech metaloproteinaz, tj. kolagenazy, 92-kD żelatynazy oraz stromielizyny-1 w naskórku, które ulegają przetransportowaniu przez warstwę błony podstawnej i w efekcie prowadzą do całkowitej degradacji kolagenu znajdującego się w skórze właściwej. Dodatkowo w trakcie tego procesu dochodzi do degradacji połączenia skórno-naskórkowego poprzez dysregulację białek adhezyjnych, m.in. lamininy oraz zaburzenia proliferacji keratynocytów [5]. Do nasilenia ekspresji metaloproteinaz wystarczająca jest nawet pojedyncza ekspozycja skóry na subrumieniotwórcze dawki UVR, a kolejne naświetlanie powoduje utrzymywanie się większych ilości tych białek, jednak na tym samym poziomie, jaki osiąga się po pojedynczej ekspozycji [6, 7]. Oznacza to, że w stosunku do metaloproteinaz nie obserwuje się zjawiska fotoadaptacji. Z badań tych można wysunąć istotny klinicznie wniosek, że przebywanie osób posiadających I/II/III fototyp skóry przez 5–15 minut w warunkach pełenowych w godzinach okołopołudniowych, bez wywołania efektu rumienia na skórze, jest wystarczająca do aktywacji ekspresji metaloproteinaz, czyli indukcji procesu fotostarzenia i kaskady zjawisk prowadzących do fotokancerogenezy. Te obserwacje są bez wątpienia przesłanką do konieczności stosowania codziennej fotoprotekcji [8].

W procesie fotostarzenia zachodzą równolegle dwa zjawiska — zahamowanie syntezy prokolagenu poprzez blokowanie ścieżki TGF- β /Smad oraz zwiększona degradacja kolagenu poprzez zwiększenie ekspresji MMP [9].

Czynnik wzrostu nowotworów-beta (TGF- β) jest multifunkcyjną cytokiną, oddziałującą na wiele tkanek i komórek. Ma zdolność stymulowania proliferacji fibroblastów oraz hamowania wzrostu komórek nabłonkowych. Bierze istotny udział w różnicowaniu i biosyntezie składników macierzy zewnątrzkomórkowej [10]. Upośledzenie funkcji czynnika TGF- β implikuje utratę kontroli wzrostu komórek, stąd zjawisko to obserwuje się w przebiegu wielu nowotworów [11, 12].

Pomimo znanych mechanizmów działania UVR na procesy immunologiczne, wciąż niewiele wiadomo na temat wpływu czynnika środowiskowego na aktywację receptorów TGF- β i ścieżkę przekazu TGF- β /Smad [13]. Dane literaturowe świadczą jednak o prawdopodobnym wpływie UVR na transdukcję sygnału mediowanego TGF- β [14, 15]. Jest to najprawdopodobniej wynikiem zmniejszenia ekspresji receptora T β RII z równoczesną aktywacją ścieżki Smad7 [16, 17].

W literaturze jest niewiele doniesień na temat procesu fotostarzenia się skóry w warunkach naturalnych. Zagadnieniem otwartym pozostaje wpływ nierumieniotwórczych dawek UVR, na które jesteśmy narażeni w codziennym życiu, na procesy molekularne w skórze i ich udział w zjawisku fotostarzenia. Nie określono również zależności pomiędzy rodzajem ekspozycji słonecznej (długość, intensywność), a uruchomieniem poszczególnych mechanizmów molekularnych i adaptacyjnych, zapobiegających rozwojowi efektów biologicznych wywołanych przez wysokie dawki promieniowania. Stąd też celem pracy było przeprowadzenie kompleksowych badań *in vivo*, mających określić rolę krótkiej, ostrej ekspozycji oraz ekspozycji przewlekłej UVR na ekspresję wybranych białek poprzez określenie ekspresji metaloproteiny-8, TGF- β oraz Smad2 u osób młodych, narażonych na 7-dniową ekspozycję na UVR, u osób powyżej 65 r.ż. z nasilonymi objawami klinicznym fotostarzenia skóry na twarzy oraz w grupie kontrolnej.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 30 wolontariuszy rasy kaukaskiej. Każdy z wolontariuszy podpisał zgodę na udział w badaniu, które zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyki. Materiał do badań stanowiły wycinki ze skóry zewnętrznej części przedramienia pobrane 4 mm sztancą (po wcześniejszym znieczuleniu miejscowym z zastosowaniem chlorku etylu). Osoby badane podzielono na następujące grupy:

- Grupa 1–15 wolontariuszy (7 K, 8 M, średnia wieku 24,1, fototyp II (n=8) oraz III (n=7)), którzy uczestniczyli w 7-dniowym wyjeździe wakacyjnym na Wyspach Kanaryjskich, Teneryfa, Hiszpania (28°N 16°W) w marcu 2011 roku. Kryteriami wykluczającymi były przewlekłe choroby skóry (w tym nowotwory), przyjmowanie leków fotouczulających, korzystanie z solarium lub wyjazd wakacyjny w ciągu ostatnich 4 miesięcy. Wolontariusze mieli używać filtrów przeciwsłonecznych według swoich przyzwyczajęń, nie monitorowano wysokości faktora SPF ani ilości zużytych produktów. Uczestnicy spędzali około 5 godzin na terenie otwartym, między godziną 09:00 a 17:00. Wycinki skóry pobrano u nich w ciągu 24 godzin od powrotu do kraju
- Grupa 2–15 wolontariuszy z silnie zaznaczonymi klinicznymi objawami fotostarzenia (7 K, 8 M, średnia wieku 64,1, fototyp II (n=9) lub III (n=6)).
- Grupę kontrolną do badań immunohistochemicznych (grupa 3) stanowiły wycinki wolontariuszy z grupy 1 pobrane 24 godziny przed wylotem na Wyspy Kanaryjskie (skóra niezmieniona, bez cech uszkodzenia słonecznego).

Wycinki poddano rutynowej obróbce histopatologicznej i zatopiono w blockach parafinowych.

W każdym badanym wycinku skóry wysycenie MMP-8 oraz TGF- β oceniane było przez dwóch patomorfologów metodą półilościową w 6–8 przylegających polach widzenia. Do oceny nasycenia świecenia stosowano następującą skalę oceny: 0 (barwienie nieobecne), 1 (słaby odczyn immunohistochemiczny), 2 (umiarkowany odczyn immunohistochemiczny), 3 (silny odczyn immunohistochemiczny). Średnią ekspresję TGF- β , kolagen IV, MMP-8 uzyskiwano po zliczeniu wartości uzyskanych przez dwóch patologów, wyciągając średnią arytmetyczną.

Badanie morfometryczne przeprowadzano korzystając z systemu analizy obrazu, w skład którego wchodzi komputer PC wyposażony w graficzny tablet Pentagram, karta Indeo Fast (*frame grabber, true-color, real-time*), (Indeo, Taiwan) i kolorowy aparat Panasonic (Japonia) sprzężone z mikroskopem Carl Zeiss (Niemcy). Oprogramowanie stanowi MultiScan 8.08 (Computer Scanning Systems, Polska). Wykorzystywano je celem obliczenia liczby komórek Smad2(+) (zliczanie automatyczne z możliwością korekcji manualnej).

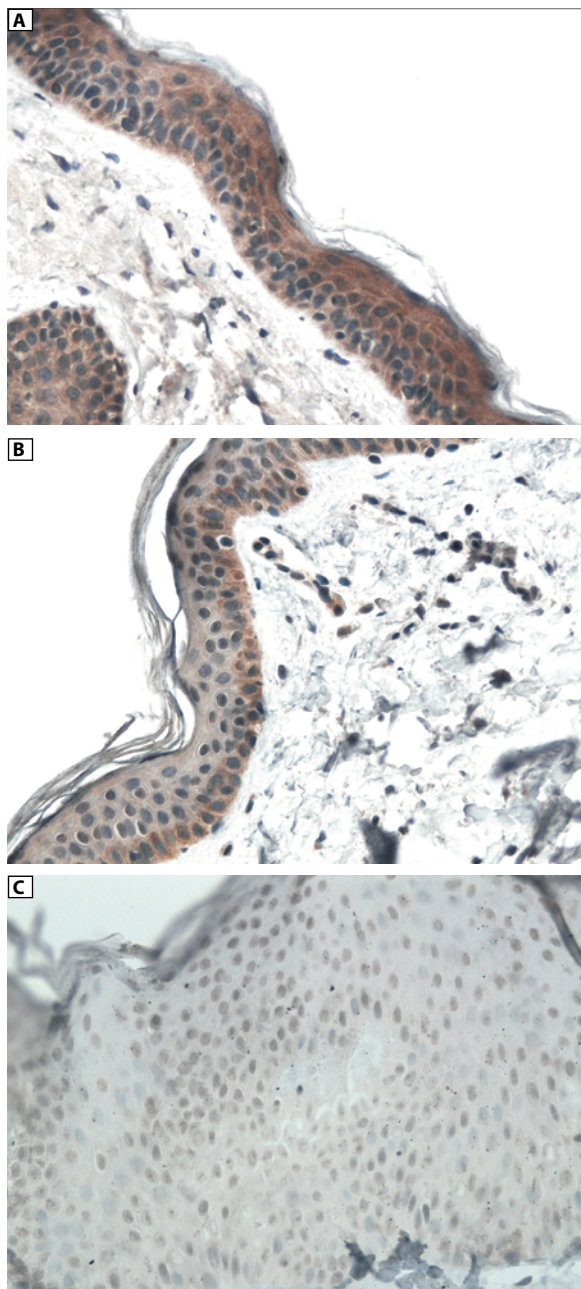
Kolorowe obrazy mikroskopowe były zachowywane na dysku komputera, a następnie przeprowadzano zliczenie dodatnich komórek. Odsetek komórek wykazujących barwienie Smad2 określano podstawie komórek Smad2(+) pośród 100 komórek widocznych w dziesięciu kolejnych polach monitora o powierzchni 0,029 mm² każde. Łącznie przeanalizowano 1000 komórek w każdym wycinku.

Wszystkie wartości przedstawiono jako wartości średnie (\pm SD). Różnice pomiędzy grupami obliczano stosując test t-Studenta dla każdej niezależnej próbki, poprzedzając to analizą normalności i jednorodności grupy testem Levene'a. Dodatkowo, gdy zachodziła taka potrzeba, stosowano test Manna-Whitney'a U. Współczynnik korelacji oceniano metodą wg Spearmana. Za wartości istotne statystycznie uznano $p < 0,05$.

WYNIKI

Ekspresja MMP-8 obserwowana była w cytoplazmie keratynocytów, fibroblastów i sporadycznie w komórkach zapalnych. W keratynocytach i fibroblastach skóry właściwej wykazano cytoplazmatyczną immunoekspresję TGF- β , a immunoreaktywność Smad2 wyrażona była głównie w jądrach tych komórek, a w mniejszym stopniu w cytoplazmie. Ekspresję kolagenu IV obserwowano głównie w zewnątrzkomórkowych strukturach skóry właściwej. Cytoplazmatyczna immunoekspresja katepsyny K była wyrażona w keratynocytach, jak również w niektórych przypadkach w osłonce włosa mieszka włosowego. Immunoekspresja progeryny była wyłącznie jądrowa, głównie w fibroblastach skóry właściwej i w niewielkim stopniu w keratynocytach.

Nasilenie ekspresji MMP-8 w grupie 1 wyniosło $1,36 \pm 0,68$ (ryc. 1a) i było istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej ($0,00 \pm 0,00$; $p < 0,001$). W grupie 2 ekspresja MMP-8 wyniosła $0,34 \pm 0,42$ (ryc. 1b) i była istotnie



Rycina 1A. Immunoekspresja MMP-8 w grupie 1 (pow. 200x); **B.** Immunoekspresja MMP-8 w grupie 2 (pow. 200x); **C.** Brak immunoekspresji MMP-8 w grupie kontrolnej (pow. 200x)

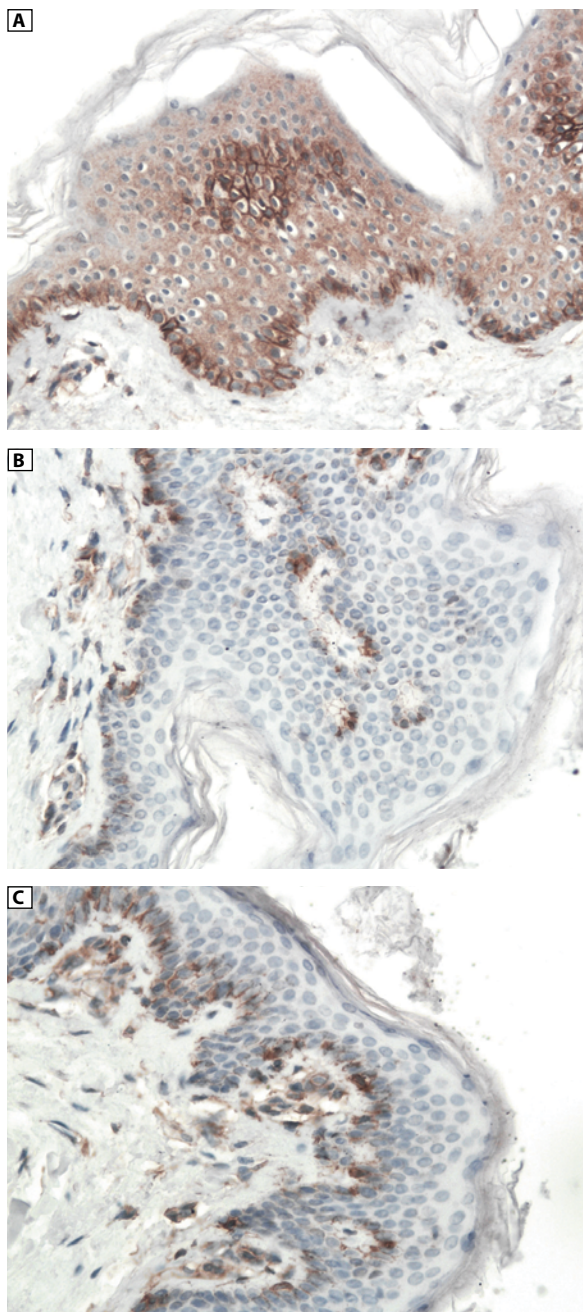
statystycznie większa niż w grupie kontrolnej ($p < 0,03$) (ryc. 1c). Wykazano statystyczną różnicę między ekspresją MMP-8 pomiędzy grupą 1 i 2 ($p < 0,01$) (tab. 1).

Średnie nasilenie ekspresji TGF- β w grupie 1 wyniosło $0,48 \pm 0,51$ (ryc. 2a) i było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej ($1,48 \pm 0,72$; $p < 0,003$). Nasilenie ekspresji tego białka w grupie 2 wyniosło $0,54 \pm 0,44$ (ryc. 2b) i było statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej ($p < 0,004$). Nie wykazano różnic statystycznych między grupą 1 i 2 ($p = 0,81$) (ryc. 2c) (tab. 2).

Tabela 1. Immunoekspresja wybranych białek

Grupy	MMP-8	TGF- β	Smad2 (%)
Grupa kontrolna (grupa 3)	0,00 \pm 0,0	1,48 \pm 0,72	4,16 \pm 1,58
Grupa 1	1,36 \pm 0,68	0,48 \pm 0,51	1,81 \pm 1,16
Grupa 2	0,34 \pm 0,42	0,54 \pm 0,44	2,13 \pm 1,39
P	< 0,001 < 0,03 < 0,001	< 0,003 ¹ < 0,003 ² = 0,81 ³ (NS)	< 0,002 < 0,008 = 0,58 (NS)

NS — nieistotne statystycznie



Rycina 2A. Immunoekspresja TGF- β w grupie 1 (pow. 200x);
B. Immunoekspresja TGF- β w grupie 2 (pow. 200x);
C. Immunoekspresja TGF- β w grupie kontrolnej (pow. 200x)

Odsetek komórek Smad2(+) w grupie 1 wynosił 1,81 \pm 1,16 (ryc. 3a) i był statystycznie mniejszy niż w grupie kontrolnej (4,13 \pm 1,58; p < 0,002). W grupie 2 odsetek komórek Smad2(+) wynosił 2,13 \pm 1,39 (ryc. 3b) i był istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie kontrolnej (p < 0,008) (ryc. 3c). Nie wykazano różnic statystycznych między grupą 1 i 2.

DYSKUSJA

W badaniach histopatologicznych i ultrastrukturalnych skóry ulegającej uszkodzeniu pod wpływem promieni UV wykazano cechy charakterystyczne, szczególnie zlokalizowane w skórze właściwej. W obrębie macierzy zewnątrzkomórkowej obserwuje się dezorganizację włókien kolagenowych, zmniejszenie ilości prekursorów dla kolagenu I i III oraz nagromadzenie nieprawidłowych złogów elastyny. Zjawiska te wynikają m.in. ze zwiększonej ekspresji metaloproteinaz, indukowanej ekspozycją skóry na UVR. Obecnie wydaje się, że jest to jedno z kluczowych elementów zaangażowanych w proces *photoagingu*. W badaniach wykazano, że ekspozycja skóry na promieniowanie UV indukuje w naskórku ekspresję głównie trzech metaloproteinaz, tj. kolagenazy, żelatynazy oraz stromielizyny. Białka te ulegają przetransportowaniu przez błonę podstawną do skóry właściwej i prowadzą do degradacji kolagenu. Równoczesna dysregulacja białek adhezyjnych, m.in. lamininy, powoduje destrukcję połączenia skórno-naskórkowego.

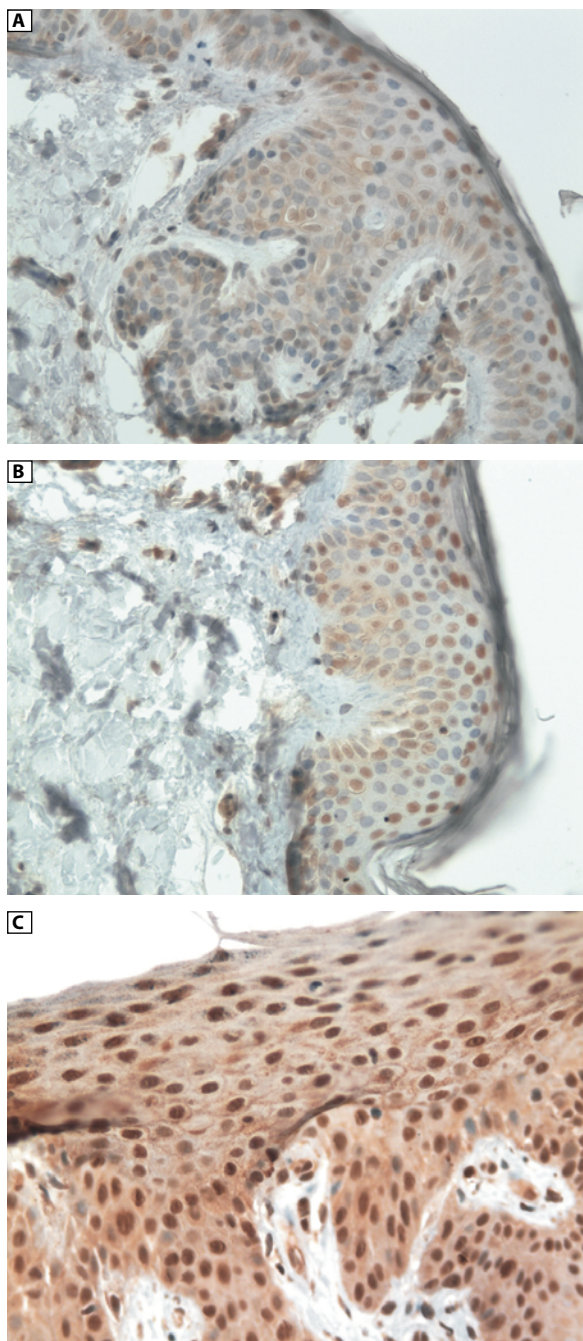
W piśmiennictwie są zgodne dane świadczące o niskiej ekspresji MMPs, z wyjątkiem MMP-14 w ludzkiej skórze osób dorosłych, nieposiadających cech fotostarzenia [6]. Uzyskane w analizowanym badaniu wyniki zgodne są z doniesieniami z literatury, gdyż w grupie młodych osób w wycinkach skóry pobranych przed ekspozycją na UVR nie wykazano ekspresji MMP-8 [8].

MMP-8 ulega aktywacji w skórze pod wpływem UVR w wyniku napływu neutrofilów do miejsca zapalenia [19]. W badaniach własnych uzyskano potwierdzenie tych wyników poprzez statystycznie istotny wzrost ekspresji tego białka po 6-dniowej intensywnej ekspozycji słonecznej.

Promieniowanie UV powoduje zmiany w kolagenie skóry właściwej poprzez dwa główne mechanizmy. Pierwszy po-

Tabela 2. Korelacja między TGF- β a pozostałymi białkami

	Grupa kontrolna	Grupa 1	Grupa 2
Immunoekspresja TGF- β i MMP-8	—	R = -0,19, p = 0,59 (NS)	r = 0,1, p = 0,78 (NS)
Immunoekspresja TGF- β i Smad2	r = 0,66, p < 0,04	r = 0,74, p < 0,02	r = 0,54, p = 0,10 (NS)



Rycina 3A. Immunoekspresja Smad-2 w grupie 1 (pow. 200x);
B. Immunoekspresja Smad-2 w grupie 2 (pow. 200x);
C. Immunoekspresja Smad-2 w grupie kontrolnej (pow. 200x)

lega na degradacji i dezorganizacji włókien kolagenowych, a drugi na zahamowaniu syntezy prokolagenu. Pojedyncza ekspozycja skóry na wysoką dawkę UV (2 MED) przyczynia się do zahamowania syntezy prokolagenu w ciągu 24 godzin po ekspozycji z następowym odbudowaniem białka po 48–72 godzinach. Zaburzenie syntezy prokolagenu zachodzi w mechanizmie uszkodzenia ścieżki TGF- β . Z kolei degradacja kolagenu jest głównie wynikiem zwiększenia ekspresji metaloproteinaz [5]. Promieniowanie ultrafioletowe jest jednym z czynników środowiskowych zdolnych do uszkodzania DNA i powodowania mutacji genowych. W piśmiennictwie wykazano udział UVR w aktywacji czynników wzrostu i receptorów dla cytokin na powierzchniach komórek. W wyniku tego procesu dochodzi do pobudzenia wielu szlaków przekazu międzykomórkowego, skutkującego indukcją i aktywacją czynników transkrypcyjnych, szczególnie proteiny -1 oraz AP-1 (*activator protein 1*), co w konsekwencji prowadzi do transkrypcji genów [19–21]. Pomimo wielu badań nad właściwościami promieniowania ultrafioletowego, bardzo niewiele piśmiennictwa dotyczy jego wpływu na aktywację receptora TGF- β i ścieżki TGF- β /Smad. Quan i wsp. wykazali, że UVR powoduje zmniejszenie ekspresji receptora T β R1 i indukcję białka Smad-7 co prowadzi do obniżenia ekspresji TGF- β oraz Smad2 [17].

W kontekście procesu fotostarzenia jest to istotne ze względu na to, że TGF- β jest zaangażowany w proces syntezy kolagenu [22–24]. Udział tego białka w syntezie macierzy zewnątrzkomórkowej został udowodniony w badaniach eksperymentalnych prowadzonych na hodowlach fibroblastów. Proces fosforylacji Smad2 wywołany TGF- β jest jednym z początkowych mechanizmów molekularnych fotoageingu. Ufosforylowana postać Smad2 oddziela się od receptora, tworząc kompleks z białkiem Smad4, który translokuje do jądra komórkowego i aktywuje transkrypcję genów kodujących prokolagen-1, w tym gen *COL1A2*. W piśmiennictwie wykazano jego zdolność do stymulacji syntezy prokolagenu-1 poprzez aktywację ekspresji promotora genu *COL1A2* [25, 26]. Quan i wsp. potwierdzili udział ścieżki TGF- β /Smad/CTGF/prokolagen w procesie starzenia się skóry na hodowlach fibroblastów. Wykazali również zmniejszenie ekspresji wszystkich tych białek w ludzkiej skórze z objawami starzenia [17].

W badaniach Hwang i wsp. ekspresja genów dla TGF- β oraz CTGF i prokolagenu-1 była istotnie obniżona w skórze u osób starszych w porównaniu ze skórą osób młodych, co potwierdza istotną rolę zahamowania ścieżki TGF- β w procesie utraty syntezy kolagenu [23]. W procesie zewnątrzpochoźnego starzenia się skóry zjawisko to odgrywa również istotną rolę, gdyż synteza kolagenu ulega zahamowaniu pod wpływem ekspozycji skóry na UVR [27]. Proces ten również mediowany jest dysregulacją ścieżki TGF- β / Smad2. Dane piśmiennictwa potwierdzają zdolność promieniowania UV do uszkodzenia tej ścieżki przekazu pod wpływem zmniejszenia ekspresji receptora TGF- β typu 2. Zjawisko to prowadzi do obniżonej odpowiedzi genów kodujących prokolagen pierwszy pod wpływem TGF- β [27].

Promieniowanie UV aktywuje cytokiny i czynniki wzrostu, z drugiej strony uszkodzając ścieżkę TGF- β /Smad. Zjawisko to jest wynikiem redukcji ekspresji receptora TIRII a także, choć w mniejszym stopniu, indukcji białka Smad7, co prowadzi do zahamowania aktywacji szlaku TGF- β /Smad2/3, jego translokacji do jądra komórkowego, tworzenia kompleksu Smad/DNA oraz zmniejszenie ekspresji genów.

Powyższe dane piśmiennictwa znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach własnych. W prowadzonych badaniach wykazano statystycznie istotny spadek ekspresji zarówno TGF- β , jak i Smad2 w skórze osób młodych ekspozowanych na duże dawki naturalnego promieniowania UVR, jak też u osób starszych z nasilonymi objawami fotostarzenia się skóry. Brak różnic statystycznych pomiędzy grupą 1 (osoby młode po ekspozycji wakacyjnej) i grupą 2 (skóra starcza) świadczy o dysregulacji opisywanej ścieżki pod wpływem krótkiej ekspozycji na UVR u osób ze skórą bez cech fotouszkodzenia. W efekcie możemy to zjawisko postrzegać jako wczesny biomarker procesu *photoageingu*. Z drugiej strony obniżona ekspresja TGF- β /Smad2 u osób z nasilonymi objawami fotouszkodzenia, którzy nie byli narażeni na ostrą ekspozycję na UV w ciągu ostatnich miesięcy przed pobraniem biopsji, ale otrzymali dużą dawkę promieniowania w ciągu swojego życia (stan kliniczny skóry), świadczyć może o wyczerpaniu mechanizmów adaptacyjnych i pozwala uznać to za utrwalony biomarker fotostarzenia.

WNIOSKI

Dysregulacja ścieżki TGF- β Smad pod wpływem krótkiej, a także długotrwałej ekspozycji na promieniowanie UV może być uznana jako biomarker postłonecznego starzenia się skóry. Potwierdzono również udział promieniowania UV w indukcji ekspresji metaloproteiny-8 jako uznanej ścieżki patogenetycznej rozwoju fotostarzenia skóry.

PIŚMIENNICTWO

1. Grimley E.J.J. 21st Century Review: Ageing and medicine. Intern. Med. 2000; 247: 159–167.

2. Mine S., Fortunel N.O., Pigeon H., Asselineau D. Aging alters functionally human dermal papillary fibroblasts but not reticular fibroblasts: a new view of skin morphogenesis and aging. PLoS One 2008; 3: e4066.
3. Van Doren S.R. Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin. Matrix Biol. 2015; 44–46: 224–231.
4. Xia W., Quan T., Hammerberg C., Voorhees J.J., Fisher G.J. A mouse model of skin aging: fragmentation of dermal collagen fibrils and reduced fibroblast spreading due to expression of human matrix metalloproteinase-1. J. Dermatol. Sci. 2015; 78: 79–82.
5. Hwang K.A., Yi B.R., Choi K.C. Molecular mechanisms and in vivo mouse models of skin aging associated with dermal matrix alteration. Lab. Anim. Res. 2011; 27: 1–8.
6. Quan T., Quin Z., Xia W., Shao Y., Voorhees J.J., Fisher G.J. Matrixdegrading metalloproteinases in photoaging. J. Invest. Dermatol. 2009; 14: 20–24.
7. Xia W., Quan T., Hammerberg C., Voorhees J.J., Fisher G.J. A mouse model of skin aging: Fragmentation of dermal collagen fibrils and reduced fibroblast spreading due to expression of human matrix metalloproteinase-1. J. Dermatol. Sci. 2015; 78: 79–82.
8. Sárdy M. Role of matrix metalloproteinases in skin ageing. Connect. Tissue Res. 2009; 50: 132–138.
9. Massague J.: TGF- signal transduction. Ann. Rev. Biochem. 1998; 67: 753–791.
10. Massague J., Chen Y.G. Controlling TGF- signalling. Genes Dev. 2000; 14: 627–644.
11. Piek E., Heldin C.H., Ten Dijke P. Specificity, diversity, and regulation in TGF-beta superfamily signaling. FASEB J. 1999; 13: 2105–2124.
12. Massague J., Wotton D. Transcriptional control by the TGF-Smad signaling system. EMBO J. 2000; 19: 1745–1754.
13. Zhu L., Chen S., Chen Y. Unraveling the biological functions of Smad7 with mouse models. Cell. Biosci. 2011; 1: 44.
14. Brenner M., Degitz K., Besch R., Berking C. Differential expression of melanoma-associated growth factors in keratinocytes and fibroblasts by ultraviolet A and ultraviolet B radiation. Br. J. Dermatol. 2005; 153: 733–739.
15. Fisher G.J., Voorhees J.J. Molecular mechanisms of photoaging and its prevention by retinoic acid: ultraviolet irradiation induces MAP kinase signal transduction cascades that induce AP-1-regulated matrix metalloproteinases that degrade human skin in vivo. J. Invest. Dermatol. 1998; 3: 61–68.
16. Rossert J.A., Garrett L.A. Regulation of type I collagen synthesis. Kidney Int. Suppl. 1995; 49: S34–38.
17. Quan T., He T., Voorhees J., Fisher G. Ultraviolet irradiation blocks cellular responses to transforming growth factor-by down-regulating its type-II receptor and inducing Smad7. J. Biol. Chem. 2001; 276: 26349–26356.
18. Lai K., Di Girolamo N., Conway R.M., Jager M.J., Madigan M.C. The effect of ultraviolet radiation on choroidal melanocytes and melanoma cell lines: cell survival and matrix metalloproteinase production. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2007; 245: 715–724.
19. Muthusamy V., Piva T.J. The UV response of the skin: a review of the MAPK, NFkappaB and TNFalpha signal transduction pathways. Arch. Dermatol. Res. 2010; 302: 5–17.
20. Cooper S.J., Bowden G.T. Ultraviolet B regulation of transcription factor families: roles of nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) and activator protein-1 (AP-1) in UVB-induced skin carcinogenesis. Curr. Cancer Drug. Targets. 2007; 7: 325–334.
21. Yokoyama S., Nakano H., Yamazaki T., Tamai K., Hanada K., Takahashi G. Enhancement of ultraviolet-induced apoptosis by NF-kappaB decoy oligonucleotides. Br. J. Dermatol. 2005; 153 Suppl 2: 47–51.
22. Ignatz R.A., Massagué J. Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. J. Biol. Chem. 1986; 261: 4337–4345.
23. Raghoe R., Postlethwaite A.E., Keski-Oja J., Moses H.L., Kang A. Transforming growth factor-beta increases steady state levels of type I procollagen and fibronectin messenger RNAs posttranscriptionally in cultured human dermal fibroblasts. J. Clin. Invest. 1987; 79: 1285–1288.
24. Schiffer M., von Gersdorff G., Bitzer M., Susztak K., Böttinger E.P. Smad proteins and transforming growth factor-beta signaling. Kidney Int. Suppl. 2000; 77: S4552.
25. Holmes A., Abraham D.J., Sa S., Shiwen X., Black C.M., Leask A. CTGF and SMADs, maintenance of scleroderma phenotype is independent of SMAD signaling. J. Biol. Chem. 2001; 276: 10594–10601.
26. Gore-Hyer E., Shegogue D., Markiewicz M., Lo S., Hazen-Martin D., Greene E.L., Grotendorst G., Trojanowska M. TGF-beta and CTGF have overlapping and distinct fibrogenic effects on human renal cells. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2002; 283: F707–716.